



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕТЕРМИНАЦИИ РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

В.П. ИВАНОВ
Е.В. ТРУБНИКОВА
Д.В. КУЩЕВ
Н.С. КУЩЕВА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: kuschevdy@mail.ru

Проанализирована генеалогическая информация 121 больных с алкогольной зависимостью. Установлено, что оценка рекуррентного риска развития алкогольной зависимости меняется в зависимости от числа пораженных родителей. Риск появления ребенка с алкогольной зависимостью значительно выше, если алкоголизм встречается у одного из родителей, чем в случае, когда оба родителя здоровы. При наличии детей в семье риск рождения следующего ребенка с предрасположенностью к алкоголизму тем ниже, чем больше здоровых детей в семье, и тем выше, чем больше больных.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, рекуррентный риск, популяционная частота, сегрегационный анализ.

В настоящее время мультифакториальная модель наследования при большинстве наиболее распространенных патологий признается многими авторами [2]. Однако вопрос о соотношении роли генетических и средовых факторов, приводящих к развитию различных видов заболеваний, до сих пор остается спорным. Особенно это актуально для формирования алкогольной зависимости, являющейся одним из наиболее социально значимых заболеваний современности.

В связи со значительной распространенностью алкогольной зависимости особое значение приобретает такой фактор риска ее развития, как наследственная предрасположенность к заболеванию. Согласно современным представлениям медицинской генетики, зависимость от алкоголя относят к обширному классу болезней с наследственным предрасположением, для которых характерны прогрессивность течения, ремиттирующий характер и нарастание тяжести симптоматики с возрастом больного [1, 2].

Все исследования, проведенные на семьях, включая семьи с приемными детьми, свидетельствуют о том, что самым мощным предиктором зависимости от алкоголя является наличие зависимости от алкоголя в семейном анамнезе [1, 3, 4, 6]. В то же время следует придавать значение не только факту семейной отягощенности, но и числу больных родственников, а также учитывать, в скольких поколениях были больные зависимостью родственники [5]. Чем больше число больных в семье и чем ближе степень родства с больным, тем выше риск для еще не заболевшего члена семьи. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению наследственной предрасположенности к алкогольной зависимости, в современных условиях эта проблема не теряет актуальности.

Грань между наследственными и ненаследственными факторами очень тонка. Накопленные в настоящее время данные о варьировании частоты возникновения зависимости от алкоголя среди родственников различной степени родства можно рассматривать как подтверждение генетической детерминированности этого явления. Вместе с этим, современные возможности генетико-математического анализа достаточно обширны и позволяют извлекать из клинко-генеалогического материала (при наличии эпидемиологических данных) важную информацию о возможных механизмах генетической детерминации изучаемого заболевания. Это обстоятельство побудило нас провести генетико-математический анализ детерминации развития алкогольной зависимости.

Цель настоящей работы – оценка вероятности рождения детей, предрасположенных к алкогольной зависимости, путем сопоставительного анализа распространенности заболевания в популяции и среди родственников больных.

Материал и методы исследования. Было собрано и проанализировано 121 родословных семей пациентов с алкогольной зависимостью. Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями МКБ-10 во время нахождения пациентов на лечении в стационаре наркологического профиля Белгородской области.



Обследование пациентов проводилось на 10-15-й день госпитализации, после купирования клинических проявлений синдрома отмены алкоголя. Кроме того, информацию о составе семей, из которых происходили больные с алкогольной зависимостью, а также о наличии родственников, страдающих алкоголизмом, по отношению к пробанду получали методом опроса родственников пациентов.

Наследственный характер заболевания изучался с помощью клинко-генеалогического метода, который включал сбор генетического анамнеза у пробандов с последующим графическим изображением родословных и изложением легенд. Особое внимание уделялось наличию среди родственников I и II степени родства наркологической патологии (алкогольной зависимости, алкогольных психозов, других зависимостей от психоактивных веществ). В каждой семье рассчитывалось общее количество больных алкоголизмом, а также его частота среди родственников как I, так и II степени генетического родства. При сборе семейного анамнеза также учитывались наличие у родственников соматических осложнений в результате злоупотребления алкоголем (алкогольной болезни печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения сердечного ритма), случаи гибели родственников в результате алкоголизации: в драке, пожаре, автокатастрофе, а также летальность в связи со злоупотреблением спиртным (в результате соматических осложнений алкоголизма, суициды в пьяном виде).

Для расчета рекуррентного риска развития алкогольной зависимости использовался сегрегационный анализ [7, 8].

Определялось соответствие наблюдаемых частот признака среди sibсов пробандов в двух типах брака родителей теоретически ожидаемым значениям.

Тип регистрации определял способ вычисления сегрегационных частот и их теоретически ожидаемых значений. При единичной регистрации (учет семей ведется по одному индивиду (пробанду) с наличием изучаемого признака) для вычисления сегрегационной частоты (SF) и ее стандартной ошибки (S) использовалась формула Вайнберга:

$$SF = (A - N) / (T - N),$$

$$SSF = \sqrt{SF \cdot (1 - SF) / (T - N)}$$

где А – общее число пораженных в выборке; N – число семей (соответствует числу пробандов);
Т – общее число детей в выборке.

При вычислении сегрегационных частот информативными считались sibсовые семьи с числом детей не менее двух.

Теоретически ожидаемые значения (SF) сегрегационных частот для аутосомно-доминантного типа наследования с полной пенетрантностью при единичной регистрации семей определялись для различных типов брака родителей. Для типа брака NxN, где оба родителя не имели алкогольной патологии, теоретическое значение сегрегационной частоты принимали за 0, для брака NxА, где N – нормальный фенотип, при котором отсутствует изучаемый признак, и А – имеется признак, теоретически ожидаемые значения сегрегационной частоты признака вычислялось по формуле:

$$SF = \frac{1 - p}{2}$$

Для типа брака А x А:

$$SF = \frac{4pq + (3 - p)^2}{q(3 - p) + (3 - p)^2},$$

где Qp – популяционная частота признака; p – частота аллеля, ответственного за признак;
q – частота другого аллеля; $q = 1 - p$, $p = 1 - \sqrt{1 - Qp}$.

Для рецессивного типа наследования с полной пенетрантностью теоретически ожидаемые значения сегрегационных частот составили:

- для типа брака NxN – 0,25;
- для типа брака NxА – 0,50;
- для типа брака А x А – 0,50.

Гипотезы аутосомно-моногогенного диаллельного рецессивного или доминантного типа наследования отвергались в случае, если:

$$t = \frac{|SF - \hat{SF}|}{Sst} > 2,58,$$

где \hat{SF} – теоретически ожидаемое значение из таблицы соответствий типа брака и типа регистрации семьи, но не отвергались, если $t < 1,96$ для $p = 0,05$.

Сегрегационные частоты (SF) использовались для оценки рекуррентного риска (R) по формуле:

$$R = \left[\frac{Q_p(1-SF)}{SF - Q_p} + r \right] / \left[\frac{1-SF}{SF - Q_p} + S - 1 \right],$$

где S – число всех детей в семье, r – число пораженных детей в семье, Q_p – популяционная частота.

Источником информации о распространенности заболеваний наркологического профиля в популяции служила официальная медицинская статистика по Белгородской области за 2010 год, для расчета использовалась численность взрослого населения Белгородской области (1,5 млн. человек на 2010 год).

Результаты исследования и обсуждение. Все исследования, проведенные на семьях, включая семьи с приемными детьми, свидетельствуют о том, что самым мощным предиктором зависимости от психоактивных веществ является наличие зависимости в семейном анамнезе. Алкоголизм родителя – мощный фактор риска алкоголизма у детей [3].

В подтверждение этому в настоящей работе у 99 (81,8%) пациентов выявлено наличие зависимости от алкоголя у родственников, в 48,8% случаев – у отцов пробандов. В контрольной группе только 14 обследуемых (20,0%) отметили факт злоупотребления алкоголем в семейном анамнезе. В большинстве случаев наследственная отягощенность была отмечена больными во II поколении. У 5 (4,1%) пациентов имелись два и более родственника, больных алкоголизмом, в I поколении, у 37 человек (30,6%) – во II поколении и у 4 пациентов (3,3%) – в III поколении. У пациентов с наследственной отягощенностью в I поколении в 26 (68,4%) случаях выявлена отягощенность по линии отца, в 7 (18,4%) случаях – по линии матери, в 5 (13,2%) случаях – по обеим линиям. У пациентов с наследственной отягощенностью во II поколении также преобладала наследственная отягощенность по линии отца (у 64 (69,6%) пациентов), по линии матери – у 10 (10,8%) пациентов, по линиям и матери, и отца – у 18 (19,6%) пациентов. Наследственную отягощенность в III поколении среди родных братьев имели 19 (73,1%) пациентов, двоюродных братьев – у 6 (23,1%) пациентов, родных сестер – у 2 (7,8%) пациентов.

Среди обследованных 28 (23,1%) человек отметили наличие у родственников осложнений в результате злоупотребления алкоголем: заболевания желудочно-кишечного тракта (64,3%), сердечно-сосудистую патологию (28,6%), патологию почек (7,1%). При этом у 24 пациентов (19,8%) родственники умерли в результате соматических осложнений алкоголизма. У 21 (17,4%) пациента родственники погибли в состоянии алкогольного опьянения: в драке, в пожаре, в автокатастрофе, замерзли от мороза, утонули. Отцы и деды 5 (4,1%) пациентов, страдая зависимостью от алкоголя, совершили суицид в пьяном виде.

Отцы у 90 (74,4%) обследованных нами пациентов курили. 10 пациентов (8,3%) отмечали табакокурение у матери. Фактов употребления других психоактивных веществ у родителей пациентов в большинстве случаев выявлено не было, только один пациент отметил употребление отцом наркотиков.

Наиболее важным для изучения факторов риска формирования алкогольной зависимости являлось установление связей между наследственными характеристиками и особенностями клинической картины заболевания, для чего был проведен корреляционный анализ. Факт наличия злоупотребления алкоголем у родственников коррелировал с возрастом начала употребления алкогольных напитков ($r = 0,21$),



возрастом начала злоупотребления алкоголем ($r=0,09$), длительностью ремиссий ($r=0,24$), частотой госпитализаций в наркологический стационар ($r=0,26$). Выявлялась обратная корреляционная взаимосвязь между наличием злоупотребления алкоголем у родственников и частотой употребления наркотиков у пациентов ($r=-0,20$).

Таким образом, полученные корреляции свидетельствуют о наличии тесных взаимосвязей изучаемых показателей между собой, важной роли наследственности в формировании зависимости от алкоголя.

Для генетического анализа семей, из которых происходили больные алкоголизмом пробанды, в соответствии с фенотипом родителей распределялись на три группы: без алкогольной зависимости, с одним родителем-алкоголиком, с обоими родителями-алкоголиками. В обследованной нами выборке у 40 больных оба родителя были здоровы (не алкоголики), у 78 больных один из родителей (обычно отец) страдал алкоголизмом. У 3 пробандов оба родителя страдали алкогольной зависимостью.

Изучение закономерностей наследования алкогольной зависимости в популяции было начато с проверки соответствия простым (менделевским) гипотезам, которая осуществлялась с помощью сегрегационного анализа. Теоретически ожидаемые значения сегрегационных частот в случае аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного типов наследования рассчитывались с учетом популяционной частоты алкоголизма.

Эти данные и эмпирические значения сегрегационной частоты алкоголизма, вычисленные по методу Вайнберга при единичной регистрации семей, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Теоретически ожидаемые и эмпирические значения сегрегационной частоты алкогольной зависимости для аутосомного доминантного локуса

Тип брака родителей	Тип наследования	Доминантный	Эмпирические значения
N x N	0,25	0	0,378
N x A	0,50	0,50	0,619
A x A	1	0,75	-

Примечание: N – алкогольной зависимости нет (нормальный фенотип), A – алкогольная зависимость есть (девиантный фенотип).

Для первых двух типов семей были вычислены сегрегационные частоты, исходя из моногенно-рецессивной модели наследования. Для третьей группы сегрегационные частоты не вычислялись ввиду ее малочисленности.

Гипотеза аутосомно-моногенного диаллельного рецессивного или доминантного типа наследования проверялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерий), который во всех рассматриваемых случаях превышал критические значения (табл. 2).

Это позволило отвергнуть проверяемые гипотезы и рассматривать алкогольную зависимость в рамках полигенного наследования.

Учитывая мультифакториальный характер изучаемой патологии, важно отметить, что для оценки генетического риска основным принципом является использование эмпирических данных, так как при полигенном типе наследования определить генотипы родителей и рассчитать расщепление в потомстве не представляется возможным.

Таблица 2

Значения t-критерия при сравнении эмпирических сегрегационных частот с теоретически ожидаемыми

Тип брака родителей	Рецессивный тип наследования	Доминантный тип наследования
N x N	16,33*	52,02*
N x A	6,13*	6,13*

Примечание: * – значения статистически достоверны при $p < 0,01$ ($t = 2,58$).

Сегрегационная частота для семей, в которых оба родителя здоровы, составила 0,051, для семей с одним пораженным родителем – 0,182. Сегрегационные частоты были использованы для расчета повторного риска алкогольной зависимости в семьях разного состава. Значения рекуррентного риска представлены из расчета двух родителей и трех сибсов у обследуемого пробанда. Частота алкогольной зависимости среди родственников ($Q_r=0,1699$) в 15,9 раза выше, чем в популяции ($Q_p=0,0107$).

Ниже представлена таблица рекуррентного риска развития алкоголизма в семьях с различным типом брака (табл. 3).

Таблица 3

Рекуррентный риск возникновения алкогольной зависимости в семьях с различным типом брака

Порядковый номер ожидаемого ребенка в семье	Рекуррентные риски для сибсов, если среди них алкогольной зависимостью болеют				
	0	1	2	3	4
В браке двух здоровых родителей (N x N)					
1	0,0119				
2	0,0106	0,1111			
3	0,0097	0,1009	0,1923		
4	0,0089	0,0925	0,1762	0,2598	
5	0,0082	0,0854	0,1626	0,2398	0,2943
В браке с одним пораженным родителем (N x A)					
1	0,0132				
2	0,0107	0,2001			
3	0,0089	0,1678	0,3269		
4	0,0077	0,1449	0,2821	0,4193	
5	0,0068	0,1275	0,2213	0,3687	0,4894

Примечание: N – алкогольная зависимость отсутствует (нормальный фенотип), A – алкогольная зависимость диагностирована.

Как видно из табл. 3, оценка рекуррентного риска развития алкогольной зависимости меняется в зависимости от числа пораженных родителей. Риск появления ребенка с алкогольной зависимостью значительно выше, если алкоголизм встречается у одного из родителей, чем в случае, когда оба родителя здоровы. Представленные данные свидетельствуют о том, что при наличии детей в семье риск рождения следующего ребенка с предрасположенностью к алкоголизму тем ниже, чем больше здоровых детей в семье, и тем выше, чем больше больных.

Выводы:

1. Существует возможность оценить вероятность рождения детей, предрасположенных к развитию алкоголизма, с помощью сравнительного анализа распространенности заболевания в популяции и среди родственников больных.
2. Риск развития алкогольной зависимости меняется в зависимости от числа пораженных родителей. Риск появления ребенка с алкогольной зависимостью значительно выше, если алкоголизм встречается у одного из родителей, чем в случае, когда оба родителя здоровы.
3. Полученные данные свидетельствуют о том, что при наличии детей в семье риск рождения следующего ребенка с предрасположенностью к алкоголизму тем ниже, чем больше здоровых детей в семье, и тем выше, чем больше больных.
4. Изложенное может позволить оценить вероятность риска развития алкогольной зависимости у конкретного индивида и членов его семьи, решить вопросы первичной профилактики и медико-генетического консультирования алкогольной зависимости.

Литература

1. Анохина, И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости / И.П. Анохина // Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2002. – Т. 1. – С. 33-41.



2. Бочков Н.П., Клиническая генетика / Н.П. Бочков // М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. – 457 с.
3. Москаленко, В.Д. Алкоголизм и генетика / В.Д. Москаленко, М.М. Ванюков // Медицина и здравоохранение. Сер. «Медицинская генетика и иммунология»: обзорная информация / ВНИИМИ. – М., 1988. – 73 с.
4. Москаленко, В.Д. Медико-генетическое консультирование в наркологии / В.Д. Москаленко, А.В. Шевцов // Вопр. наркологии. – 2001. – № 3. – С. 33-38.
5. Мерфи, Э.А. Основы медико-генетического консультирования / Э.А. Мерфи, Г.А. Чейз // М.: Медицина, 1979. – С. 389.
6. Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
7. Трубников, В.И. Прикладная генетика психических болезней / В.И. Трубников // М., 1992. – 328 с.
8. Morton, N.E. Segregation analysis / N.E. Morton // In «Computer applications in genetics». – Honolulu, 1969. – P. 129-139.

GENETIC ASPECTS OF DETERMINATION OF COMORBIDITY OF ALCOHOLISM

V.P. IVANOV
E.V. TRUBNIKOVA
D.V. KUSHEV
N.S. KUSHEVA

Kursk State Medical University

e-mail: kuschevdy@mail.ru

Genealogical information of 121 patients suffering from alcohol addiction was analyzed. It was stated that the assessment of recurrent risk of alcohol addiction comorbidity is changing in accordance with the number of parents suffering from this problem. The risk for a child to be born with alcohol addiction is considerably higher in case when one of the members suffers from alcoholism than in case when both parents are free from this addiction. The risk for every next child to be born with alcohol addiction is lower when there are more healthy children in this family and higher when there are more alcohol addicted children.

Key words: alcohol addiction, recurrent risk, population frequency, segregation analysis.